

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 07188215
PUBLICATION DATE : 25-07-95

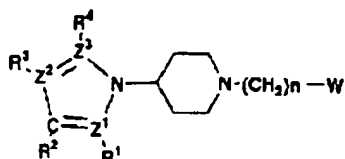
APPLICATION DATE : 28-12-93
APPLICATION NUMBER : 05335906

APPLICANT : MEIJI SEIKA KAISHA LTD;

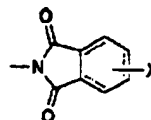
INVENTOR : FUJI KAZUYUKI;

INT.CL. : C07D401/04 A61K 31/445 A61K 31/495
A61K 31/505 A61K 31/53 A61K 31/535
A61K 31/54 C07D401/14 C07D413/14
C07D417/14

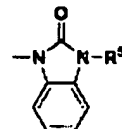
TITLE : AZOLE DERIVATIVE AND ITS SALT



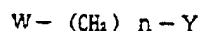
I



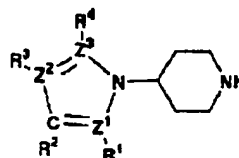
II



III



IV



V

ABSTRACT : PURPOSE: To obtain a new azole derivative useful as a neutropic agent or a therapeutic agent for circulatory diseases, having weakly extrapyramidal action and a little adverse effect.

CONSTITUTION: This azole derivative is expressed by formula I [(n) is 1-5; Z¹ to Z² each is N or C and when one of Z¹ to Z³ is N, R¹, R³ or R⁴ bonded to N does not exist; R¹ to R³ each is H, an alkyl or phenyl; R⁴ is H or an alkyl; W is a group of formula II (X is H, a halogen, an alkyl, etc.), a group of formula III (R⁵ is H, an alkyl, phenyl, etc.), etc.] and its pharmacologically permissible salt is for example, cis-2-[4-[4-(1H-benzotriazole-1-yl)-1-piperidinyl]butyl]perhydroisoindole-1,3-dione. The compound of formula I, for example, is obtained by reacting a compound of formula IV (Y is an eliminable group selected from a halogen, tosyloxy and mesyloxy) with a compound of formula V.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-188215

(43) 公開日 平成7年(1995)7月25日

| | | | | |
|---------------------------|-------|--------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| C 0 7 D 401/04 | 2 4 9 | | | |
| A 6 1 K 31/445 | A A B | | | |
| 31/495 | A B N | | | |
| 31/505 | A A N | | | |
| 31/53 | | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-335906

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(22) 出願日 平成5年(1993)12月28日

(72) 発明者 福田 芳正

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 中谷 優子

神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 長谷川 俊文

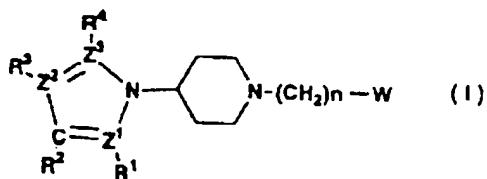
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アゾール誘導体及びその塩

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記的一般式 (1) で表される化合物及び薬理学的許容されるその塩。



化合物の具体的一例を示すと、Cis-2-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1,3-ジオンになる。

【効果】 上記化合物は能体外路系作用が弱く副作用の少ない抗精神病薬としてまた、循環器用薬としても有用である。

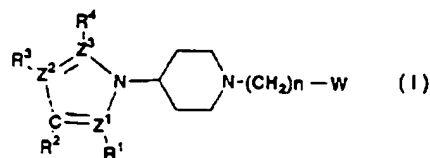
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式(1)で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩。

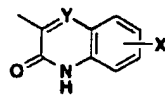
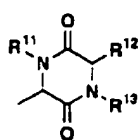
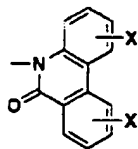
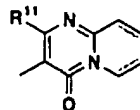
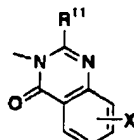
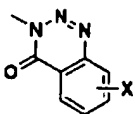
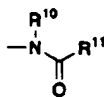
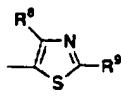
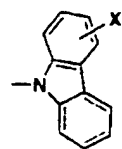
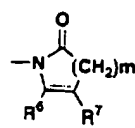
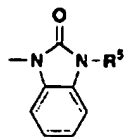
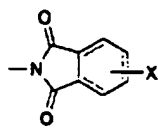
【化1】



【上記式中、 nは1～5の整数を表し、 Z¹、Z²、*10

*Z³は、炭素原子、窒素原子のいずれかを表し、Z¹、Z²、Z³のいずれかが窒素原子のときには、それに結合するR¹、R²、R³は存在せず、また、R¹-Z¹=C-R²又はR²-C-Z²-R³は置換アリール又はシクロヘキセン環を形成してもよく、R¹、R²、R³は、それぞれ別々に水素原子、低級アルキル基、あるいは、置換又は未置換のフェニル基でもよく、R⁴は水素原子又は低級アルキル基、基Wは、下記の基(i)～(xii)で表される基のいずれかを表す。

【化2】



(上記式中、 mは1又は2の整数を表し、点線をともなった実線は単結合又は二重結合を表し、R⁶は水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよく、シクロアルカンを含む置換基で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基及びアシル基を表し、R⁶及びR⁷は、同一又は異なっているてもよく、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基を、又は、一緒になって-(CH₂)_p- (ここでpは3～5の整数を表す)を表すか、-CH=CH-CH=CH-を表して、置換されていてもよい飽和又はベンゼン環を形成していてもよ

く、Xは水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ヒドロキシル基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシル基又はシアノ基を表し、R⁸及びR⁹は、同一又は異なっているてもよく、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは置換されていてもよいアミノ基、アミド、シアノ基を表し、R¹⁰、R¹¹は、置換されていてもよく、鎖状あるいは分枝したアルキル基、置換されていてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、アリル基を表し、

[請求項3] Cis-2-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]ブチル] ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、9-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]カルバゾール、1-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロキノリン-2-オン、3-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]-3H-1, 2, 3,-ベンゾトリアジン-4-オン、3-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、Cis-2-[4-[4-(2H-5-クロロベンゾトリアゾール-2-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(1H-5-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]プロピル]ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、N-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]-N-フェニルシクロヘキサナムド、1-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]プロピル]ベルヒドロベンゾイミダゾール-2-オン、N-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]プロピル]-N-フェニルシクロヘキサナムド、Cis-2-[2-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ビベリジニル]エチル]ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(2H-5-フルオロベンゾトリアゾール-2-イル)-1-ビベリジニル]ブチル]ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(1H-6-フルオロベンゾトリアゾール-

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、今般ある種の化合物が強い向精神作用、あるいは、循環器系に関する受容体に高い親和性を有することを見だし本発

明を完成させた。

【0004】従って本発明は、向精神作用、あるいは、循環器系の調節作用を有する化合物を提供することを目的としている。

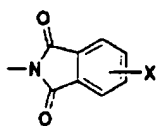
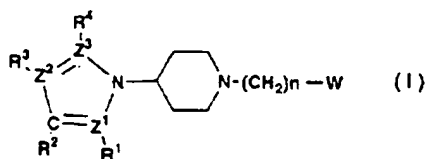
【0005】また本発明は、上記誘導体を含有してなる、向精神作用を有する薬剤、あるいは、循環器系疾患治療薬を提供することを目的としている。

【0006】

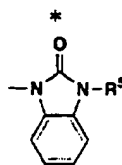
【課題を解決するための手段】本発明による化合物は、下記一般式(I)で表される化合物及び薬理学的許容さ

【0007】

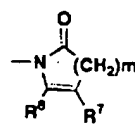
【化3】



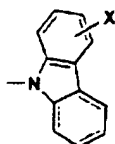
(i)



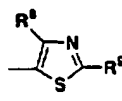
(ii)



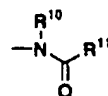
(iii)



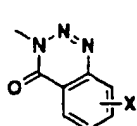
(iv)



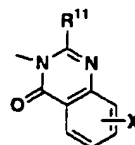
(v)



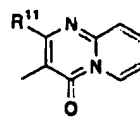
(vi)



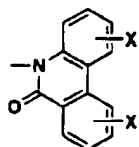
(vii)



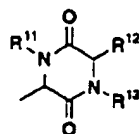
(viii)



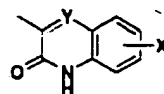
(ix)



(x)



(xi)



(xii)

(上記式中、 mは1又は2の整数を表し、点線をと
もなった実線は単結合又は二重結合を表し、R¹は水素
原子、ハロゲン原子で置換されていてもよく、シクロア

* [上記式中、 nは1～5の整数を表し、 Z¹、 Z²、
Z³は、炭素原子、窒素原子のいずれかを表し、 Z¹、 Z²、
Z³のいずれかが窒素原子のときには、それに結合す
るR¹、 R²、 R³は存在せず、また、 R¹-Z¹=C-R²
又はR²-C-Z²-R³は置換アリール、シクロヘキ
セン環又はシクロヘキサン環を形成してもよく、 R¹、
R²、 R³は、それぞれ別々に水素原子、低級アルキル
基、あるいは、置換又は未置換のフェニル基でもよく、
R⁴は水素原子又は低級アルキル基、基Wは、下記の
基(i)～(xii)で表される基のいずれかを表す。

【0008】

【化4】

ルカンを含む置換基で置換されていてもよい低級アルキ
ル基、置換されていてもよいフェニル基及びアシル基を
表し、 R⁴及びR³は、同一又は異なっていてもよく、

水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基を、又は、一緒になって $-(CH_2)_p-$ （ここで p は3～5の整数を表す）を表すか、 $-CH=CH-CH=CH-$ を表して、置換されていてもよい飽和環又はベンゼン環を形成していてもよく、 X は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ヒドロキシル基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシル基又はシアノ基を表し、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは置換されていてもよいアミノ基、アミド、シアノ基を表し、 R^{1a} 、 R^{1b} は、置換されていてもよく、鎖状あるいは分枝したアルキル基、置換されていてもよいアリール基、アラリール基、シクロアルキル基、アリル基を表し、 R^{1c} 及び R^{1d} は、同一又は異なってもよく、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基を、又は、一緒になって $-(CH_2)_p-$ （ここで p は3～5の整数を表す）を表し、 Y は、 O 、 S 、 N 、 R^{1e} 又は N を表し、 N 以外のときは点線をともなった実線は単結合を、 N のときは二重結合を表す。）前記一般式(1)で表される化合物は、強い向精神作用、又は、循環器系の調節作用を有する。従って、本発明によれば人体に安全な向精神薬及び循環器系疾患治療薬を提供することができる。

【0009】 [発明の具体的説明]

一般式(1)の化合物

本明細書において、基又は基の一部としての「低級アルキル」又は「低級アルコキシ」という語は、基が直鎖又は分枝鎖の炭素数1～6、好ましくは1～4、のアルキル基又はアルコキシ基を意味する。またハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいうものとする。また、アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基などのアルキル側鎖が置換されていてもよいアルキルカルボニル基、又は、シクロヘキサンなどのシクロアルキルカルボニル基、ベンゾイル基などのフェニル基が置換されていてもよいフェニルカルボニル基をいうものとする。

【0010】 一般式(1)において、 n は1～5の整数を表し、好ましくは2～4の整数を表す。 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 は、炭素原子、窒素原子のいずれかを表し、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 のいずれかが窒素原子のときには、それに結合する R^1 、 R^2 、 R^3 は存在せず、また、 $R^1-Z^1=C-R^2$ 又は $R^2-C-Z^2-R^3$ は置換アリール、シクロヘキセン環又はシクロヘキサン環を形成してもよく、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ別々に水素原子、低級アルキル基、あるいは、置換又は未置換のフェニル基でもよく、 R^4 は水素原子又は低級アルキル基、基 W は、前記式(i)～(xi)で表される基を表す。これらの基中におい

て、 m は1又は2の整数を表し、点線をともなった実線は単結合又は二重結合を表し、 R^5 は水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよく、シクロアルカンを含む置換基で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基及びアシル基を表し、 R^6 及び R^7 は、同一又は異なってもよく、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基を、又は、一緒になって $-(CH_2)_p-$ （ここで p は3～5の整数を表す）を表すか、 $-CH=CH-CH=CH-$ を表して、置換されていてもよい飽和炭素環又はベンゼン環を形成していてもよく、 X は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ヒドロキシル基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシル基又はシアノ基を表し、 R^8 及び R^9 は、同一又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは置換されていてもよいアミノ基、アミド、シアノ基を表し、 R^{1a} 、 R^{1b} は、置換されていてもよく、鎖状あるいは分枝したアルキル基、置換されていてもよいアリール基、アラリール基、シクロアルキル基、アリル基を表し、 R^{1c} 及び R^{1d} は、同一又は異なってもよく、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基を、又は、一緒になって $-(CH_2)_p-$ （ここで p は3～5の整数を表す）を表し、 Y は、 O 、 S 、 N 、 R^{1e} 又は N を表し、 N 以外のときは点線をともなった実線は単結合を、 N のときは二重結合を表す。

【0011】 本発明による化合物の好ましい例としては、置換されていてもよいフェニル基で縮合されているアゾール基については1H-ベンゾトリアゾリル基、1-ベンゾイミダゾリル基、1-インダゾリル基である化合物、基 W については式(i)において点線をともなった実線が単結合で、 X が水素である化合物、式(ii)において点線をともなった実線が単結合で、 R^5 が水素原子、又はメチル基である化合物、式(iii)において m が1又は2で R^6 と R^7 が一緒になってシクロヘキサン環を形成している化合物、式(iv)において点線をともなった実線が単結合又は二重結合で、 X が水素原子又はフッ素原子である化合物、式(v)において R^8 が水素原子かメチル基で、 R^{1a} が置換アシルアミノ基である化合物、式(vi)において R^{1a} がメチル基で R^{1b} がシクロヘキシル基である化合物、式(vii)において X が水素原子である化合物、式(viii)において R^{1c} がメチル基で、 X が水素原子又はフッ素原子である化合物、式(ix)において R^{1c} がメチル基又は水素原子である化合物、式(x)において X が別々に水素原子であるか、フッ素原子である化合物、式(xi)において R^{1c} がメチル基又は水素原子で、 R^8 及び R^9 が、一緒になって $-(CH_2)_p-$ である化合物、式(xii)において X が水素原子又は

フッ素原子でYがNである化合物が挙げられる。

【0012】さらに本発明の好ましい化合物群の具体例としては、Cis-2-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、9-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]カルバゾール、1-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロキノリン-2-オン、3-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-3H-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4-オン、3-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、Cis-2-[4-[4-(2H-5-クロロベンゾトリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(1H-5-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、N-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-フェニルシクロヘキサナムド、1-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ペルヒドロベンゾイミダゾール-2-オン、N-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]-N-フェニルシクロヘキサナムド、Cis-2-[2-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]エチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(2H-5-フルオロベンゾトリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(1H-6-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[4-[4-(1H-5-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、3-[2-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、5-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-5H-フェナントリジ

ン-6-オン、Cis-2-[3-[4-(1H-5-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、N-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサナムド、Cis-2-[4-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン、Cis-2-[3-[4-(1H-インダゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオンなどが挙げられる。

【0013】本発明による化合物はその塩とすることができる。そのような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられる。例えば、塩酸塩のようなハロゲン化水素塩、硫酸塩のような無機酸塩、シュウ酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸のような有機酸との塩、グリシンのようなアミノ酸との塩などが挙げられる。塩酸塩が好ましい。

【0014】一般式(I)の化合物の製造

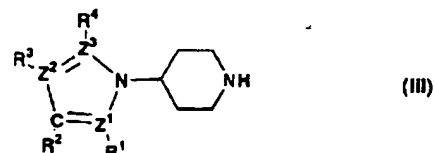
本発明による化合物は、下記に示すような方法で製造することができる。

【0015】本発明の一般式(I)の化合物は、下記一般式(II)：



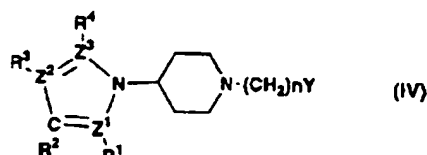
(上記式中、W及びnは、前記一般式(I)で定義されたものと同じ意味を表し、Yは、ハロゲン原子又はトシルオキシ又はメシルオキシから選ばれた脱離基を表す)で表される化合物と、下記一般式(III)：

【化5】



(上記式中、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、R³及びR⁴は、上記に同じ)で表される化合物との反応、又は、下記一般式(IV)：

【化6】



(上記式中、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、R³及びR⁴は、上記に同じで、Yは、ハロゲン原子又はトシルオキシ又はメシルオキシから選ばれた脱離基を表す)で表される化合物と、下記一般式(V)：

(上記式中、W及びnは、前記一般式(1)で定義されたものと同じ意味を表す。)で表される化合物との反応を、反応に関与しない溶媒(例えば、無水アセトニトリル、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン)中で、酸スカベンジャー及び場合によって少量のヨウ化カリウム又はヨウ化ナトリウムの存在下、20~110℃、好ましくは20~80℃の反応温度で、1~24と

き間、通常で2~4と時間、反応させることによって得ることができる。
 【0016】また、上記反応に用いられる酸スカベンジャーとしては、例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム又はトリニチルアミンなどの有機アミンなどが挙げられる。

【0017】化合物の用途/医薬組成物

本発明による一般式(1)で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩は抗メタンフェタミン作用を有し、更に抗精神病作用の重要な作用機序と考えられるD₂受容体、及び、鬱病・不安・精神分裂病を含めた中枢系の精神・神経疾患と関係している、又は循環器系を調整していると考えられているHT受容体との親和性が高い。従って、本発明による化合物及び薬理学的に許容される塩は向精神薬又は循環器系用薬として用いることができる。なお、本明細書中において向精神薬とは抗精神病薬、抗不安薬、抗鬱薬を含むものとする。

【0018】本発明を有効成分とする医薬組成物は、経口及び非経口(例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与)のいずれかの投与経路で、ヒト及びヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

【0019】具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、静注、筋注などの注射剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤などが挙げられる。

【0020】これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

【0021】賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

【0022】また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、

pH調整剤、安定化剤などを添加して製造することができる。

【0023】医薬組成物中の本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5~50重量%、好ましくは1~20重量%程度である。

【0024】投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当たり1~1000mg、好ましくは5~500mgであり、これを1日一回又は数回に分けて投与する。

【0025】

【実施例】本発明を以下の実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0026】実施例1 Cis-2-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ペルヒドロイソインドール-1,3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン202mgをジメチルホルムアミド3mlに溶解し、cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジイミド288mgと炭酸カリウム276mgを加え、80℃で8とき間攪拌した。反応液をクロロホルム100mlで希釈し、水100mlで水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 50:1(V/V))で精製し、標記化合物を340mg得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.46 (4H, m, CH₂), 1.52 (2H, m, CH₂), 1.64 (2H, m, CH₂), 1.76 (2H, m, CH₂), 1.86 (2H, m, CH₂), 2.16 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.21 (2H, m, CH₂), 2.44 (2H, t, J=7.2Hz, NCH₂), 2.45 (2H, m, CH₂), 2.55 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.11 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.53 (2H, t, J=7.2Hz, NCH₂), 4.72 (1H, m, ピペリジンCH), 7.36 (1H, ddd, J=1.0, 6.9, 8.2Hz, Ar), 7.46 (1H, ddd, J=1.0, 6.9, 8.2Hz, Ar), 7.62 (1H, dd, J=8.2, 1.0Hz, Ar) 8.06 (1H, dd, J=8.2, 1.0Hz, Ar); マススペクトル(EIMS): 409(N⁺); mp 78-79℃。この結晶をジオキサランに溶解し、4Nのジオキサラン-塩酸を加え、析出する沈澱を濾取することにより目的とする塩酸塩を白色粉末として得た。

塩酸塩: mp 229-231℃

【0027】実施例2 9-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]カルバゾール

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジイミドの代わりに、9-(4-プロモブチル)カルバゾールを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.62 (2H, m, CH₂), 1.98 (2H, m,

CH₂), 2.14 (4H, m, ピペリジンCH₂), 2.43 (2H, t, J=7.4Hz, NCH₂), 2.44 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.05 (2H, m, ピペリジンCH₂), 4.37 (2H, t, J=7.2Hz, NCH₂), 4.70 (1H, m, ピペリジンCH), 7.24 (2H, ddd, J=7.9, 6.6, 1.5Hz, Ar), 7.36 (1H, ddd, J=1.0, 6.9, 8.2Hz, Ar), 7.44 (5H, m), 7.59 (1H, d, J=8.2 Hz, Ar), 8.06 (1H, dd, J=8.2, 1.0Hz, Ar), 8.11 (2H, d, J=7.7Hz, Ar); マススペクトル(EIMS): 423(M)⁺; mp 141-142°C.

塩酸塩: mp 212-214°C

【0028】実施例3 1-〔4-〔4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル〕ブチル〕-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロキノリン-2-オン

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、1-(4-プロモブチル)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロキノリン-2-オンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.55 (4H, m, CH₂), 1.61 (2H, m, CH₂), 1.73 (2H, m, CH₂), 2.08 (4H, m, CH₂), 2.15-2.30 (6H, m, CH₂), 2.40-2.55 (6H, m, CH₂), 3.14 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.62 (2H, t, J=7.0Hz, NCH₂), 4.72 (1H, m, ピペリジンCH), 7.36 (1H, ddd, J=8.2, 7.2, 0.8Hz, Ar), 7.47 (1H, ddd, J=8.2, 7.2, 1.2Hz, Ar), 7.62 (1H, d, J=8.2 Hz, Ar), 8.07 (1H, d, J=3.2Hz, Ar); マススペクトル(EIMS): 404(M)⁺.

塩酸塩: mp 215-216°C

【0029】実施例4 3-〔4-〔4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル〕ブチル〕-3H-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4-オン

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、3-(4-プロモブチル)-3H-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4-オンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.67 (2H, m, CH₂), 2.01 (2H, m, CH₂), 2.15 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.22 (2H, m, CH₂), 2.46 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.51 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 3.11 (2H, m, ピペリジンCH₂), 4.54 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 4.71 (1H, m, ピペリジンCH), 7.35 (1H, ddd, J=8.3, 6.9, 1.1 Hz, Ar), 7.46 (1H, dd, J=8.3, 6.9, 1.1 Hz, Ar), 7.61 (1H, ddd, J=8.3, 1.1, 0.8 Hz, Ar), 7.81 (1H, ddd, J=8.1, 7.2, 1.1 Hz, Ar), 7.95 (1H, ddd, J=8.4, 7.2, 1.4Hz, Ar), 8.06 (1H, ddd, J=8.3, 1.1, 0.8 Hz, Ar), 8.16 (1H, dd, J=8.4, 1.1, 0.6 Hz, Ar), 8.36 (1H, ddd, J=8.1, 0.8, 0.6 Hz, Ar); マススペクトル(EIMS): 403(M)⁺; mp 116-117°C.

塩酸塩: mp 231-236°C

【0030】実施例5 3-〔4-〔4-(1H-ベンゾ

トリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン
cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、3-(4-プロモブチル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.69 (2H, m, CH₂), 1.83 (2H, m, CH₂), 2.15 (2H, m, CH₂), 2.22 (2H, m, CH₂), 2.47 (2H, m, CH₂), 2.51 (2H, t, J=7.2Hz, NCH₂), 2.69 (3H, s, CH₃), 3.14 (2H, m, ピペリジンCH₂), 4.16 (2H, t, J=7.9Hz, CH₂), 4.71 (1H, m, ピペリジンCH), 7.36 (1H, ddd, J=8.3, 6.9, 0.8Hz, Ar), 7.45 (2H, m, Ar), 7.60 (2H, m, Ar), 7.72 (1H, ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz, Ar), 8.07 (1H, dd, J=8.3, 0.8Hz, Ar), 8.25 (1H, dd, J=8.1, 1.4Hz, Ar); マススペクトル(EIMS): 416(M)⁺; mp 103-104°C.

塩酸塩: mp 167-168°C

【0031】実施例6 Cis-2-〔4-〔4-(2H-5-クロロベンゾトリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル〕ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(2H-5-クロロベンゾトリアゾール-2-イル)-1-ピペリジンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.45 (4H, m, CH₂), 1.51 (2H, m, CH₂), 1.62 (2H, m, CH₂), 1.76 (2H, m, CH₂), 1.86 (2H, m, CH₂), 2.21 (2H, m), 2.28 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.36 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.42 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 2.85 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.04 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.52 (2H, t, J=6.7Hz, NCH₂), 4.72 (1H, m, ピペリジンCH), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 1.8Hz, Ar), 7.79 (1H, dd, J=9.0, 0.8Hz, Ar), 7.85 (1H, dd, J=1.8, 0.8Hz, Ar); マススペクトル(EIMS): 443(M)⁺; mp 98-99°C.

塩酸塩: マススペクトル(SIMS): 444(M-HCl)⁺; mp 210°C

【0032】実施例7 Cis-2-〔4-〔4-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル〕ベルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.47 (4H, m, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 1.64 (2H, m, CH₂), 1.77 (2H, m, CH₂), 1.87 (2H, m, CH₂), 2.15 (2H, m), 2.21 (2H, m, CH₂), 2.44 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.45 (2H, t, J=7.4Hz, NCH₂), 2.86 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.12 (2H, m, ピペ

リジンCH₂), 3.54 (2H, t, J=7.2Hz, NCH₂), 4.67 (1H, m, ピペリジンCH), 7.32 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz, Ar), 7.64 (1H, dd, J=1.8, 0.5Hz, Ar); マススペクトル(EIMS); 444(M+1)⁺; mp 120-121°C.

【0033】実施例8 Cis-2-[4-[4-(1H-5-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジン]ブチル]ベルヒドロイソインドール-1,3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(1H-5-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.47 (4H, m, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 1.64 (2H, m, CH₂), 1.67 (2H, m, CH₂), 1.87 (2H, m, CH₂), 2.14 (2H, m), 2.21 (2H, m, CH₂), 2.44 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.45 (2H, t, J=7.4Hz, NCH₂), 2.86 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.10 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.53 (2H, t, J=7.2Hz, NCH₂), 4.69 (1H, m, ピペリジンCH), 7.43 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz, Ar), 7.77 (1H, d, J=8.7Hz, Ar), 8.04 (1H, d, J=1.8Hz, Ar); マススペクトル(EIMS); 443(M)⁺; mp 100°C.

塩酸塩: マススペクトル(SIMS); 444(M-HCl)⁺; mp 245-247°C

【0034】実施例9 Cis-2-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジン]プロピル]ベルヒドロイソインドール-1,3-ジオン

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、cis-N-(3-プロモプロピル)シクロヘキシルカルボジミドを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.46 (4H, m, CH₂), 1.79 (2H, m, CH₂), 1.81 (2H, m, CH₂), 1.87 (2H, m, CH₂), 2.16 (2H, m), 2.20 (2H, m, CH₂), 2.46 (2H, t, J=7.2Hz, NCH₂), 2.48 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.87 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.12 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.59 (2H, t, J=7.2Hz, NCH₂), 4.68 (1H, m, ピペリジンCH), 7.36 (1H, m, Ar), 7.46 (1H, m, Ar), 7.61 (1H, m, Ar), 8.06 (1H, m, Ar); マススペクトル(EIMS); 395(M)⁺; mp 112-113°C.

塩酸塩: mp 227°C

【0035】実施例10 N-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジン]ブチル]-N-フェニルシクロヘキサナムド

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、N-(4-プロモブチル)-N-フェニルシクロヘキサナムドを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.96 (2H, m, CH₂), 1.17 (2H, m,

CH₂), 1.54 (6H, m, CH₂), 1.65 (4H, m), 2.16 (5H, m), 2.45 (4H, m), 3.10 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.71 (2H, m, NCH₂), 4.70 (1H, m, ピペリジンCH), 7.17 (2H, m, Ar), 7.38 (2H, m, Ar), 7.44 (3H, m, Ar), 7.62 (1H, m, Ar), 8.06 (1H, m, Ar); マススペクトル(EIMS); 459(M)⁺; mp 127-128°C.

塩酸塩: マススペクトル(SIMS); 460(M-HCl)⁺; mp 171-172°C

【0036】実施例11 1-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジン]プロピル]ベルヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、1-(4-プロモブチル)ベルヒドロベンゾイミダゾール-2-オンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.36 (2H, m, CH₂), 1.48 (2H, m, CH₂), 1.58 (2H, m, CH₂), 1.74 (4H, m), 2.17 (2H, m, CH₂), 2.23 (2H, m, CH₂), 2.47 (4H, m), 3.04 (1H, m), 3.13 (2H, br m, ピペリジンCH₂), 3.47 (1H, m), 3.60 (2H, m, CH₂), 7.37 (1H, m, Ar), 7.47 (1H, m, Ar), 7.61 (1H, m, Ar), 8.06 (1H, m, Ar); マススペクトル(EIMS); 382(M)⁺; mp 181-182°C.

【0037】実施例12 N-[3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジン]プロピル]-N-フェニルシクロヘキサナムド

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、N-(3-プロモプロピル)-N-フェニルシクロヘキサナムドを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.96 (2H, m, CH₂), 1.19 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.63 (4H, m, CH₂), 1.77 (2H, m, CH₂), 2.15 (5H, m), 2.43 (2H, t, J=7.5 Hz, NCH₂), 2.45 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.07 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.74 (2H, t, J=7.5 Hz, NCH₂), 4.70 (1H, m, ピペリジンCH), 7.17 (2H, m, Ar), 7.37 (2H, m, Ar), 7.44 (3H, m, Ar), 7.60 (1H, m, Ar), 8.06 (1H, m, Ar); マススペクトル(EIMS); 445(M)⁺; mp 132-134°C.

【0038】実施例13 Cis-2-[2-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジン]エチル]ベルヒドロイソインドール-1,3-ジオン

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、cis-N-(2-プロモエチル)シクロヘキシルカルボジミドを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.51 (4H, br m, CH₂), 1.88 (4H, br m, CH₂), 2.14 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.27 (2H, m), 2.37 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.66 (2H, t, J=6.2 Hz, NCH₂), 2.89 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.17 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.67 (2H, t, J=6.2 Hz, NCH₂), 4.

67 (1H, m, ピペリジンCH), 7.36 (1H, m, Ar), 7.45 (1H, m, Ar), 7.55 (1H, m, Ar), 8.06 (1H, m, Ar); マススペクトル(EIMS); 382(M)⁺; mp 101-103°C.

【0039】実施例14 Cis-2-[4-[4-(2H-5-フルオロベンゾトリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ベルヒドロイソインドール-1,3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(2H-5-フルオロベンゾトリアゾール-2-イル)-1-ピペリジンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.45 (4H, m, CH₂), 1.51 (2H, m, CH₂), 1.62 (2H, m, CH₂), 1.76 (2H, m, CH₂), 1.86 (2H, m, CH₂), 2.20 (2H, m), 2.30 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.37 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.42 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 2.85 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.04 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.52 (2H, t, J=7.2 Hz, NC H₂), 4.71 (1H, m, ピペリジンCH), 7.17 (1H, ddd, J=9.4, 8.1, 2.5 Hz, Ar), 7.45 (1H, dd, J=8.9, 2.5 Hz, Ar), 7.83 (1H, dd, J=9.4, 4.8 Hz, Ar); マススペクトル(EIMS); 427(M)⁺; mp 91-92°C.

塩酸塩: マススペクトル(EIMS); 427(M-HCl)⁺; mp 220°C

【0040】実施例15 Cis-2-[4-[4-(1H-6-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ベルヒドロイソインドール-1,3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(1H-6-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.46 (4H, m, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 1.64 (2H, m, CH₂), 1.77 (2H, m, CH₂), 1.87 (2H, m, CH₂), 2.14 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.20 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.86 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.11 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.53 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 4.64 (1H, m, ピペリジンCH), 7.13 (1H, ddd, J=9.2, 8.9, 2.2 Hz, Ar), 7.23 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz, Ar), 8.01 (1H, dd, J=9.2, 4.4 Hz, Ar); マススペクトル(EIMS); 427(M)⁺; mp 103-104°C.

塩酸塩: マススペクトル(EIMS); 427(M-HCl)⁺; mp 230°C dec.

【0041】実施例16 Cis-2-[4-[4-(1H-5-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]ベルヒドロイソインドール-1,3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(1H-5-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.45 (4H, m, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 1.66 (2H, m, CH₂), 1.76 (2H, m, CH₂), 1.88 (2H, m, CH₂), 2.16 (2H, m, ピペリジンCH₂), 2.21 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.86 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.16 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.53 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 4.70 (1H, m, ピペリジンCH), 7.27 (1H, ddd, J=9.2, 8.9, 2.2 Hz, Ar), 7.59 (1H, dd, J=9.2, 4.1 Hz, Ar), 7.67 (1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz, Ar); マススペクトル(EIMS); 427(M)⁺; mp 113-115°C.

塩酸塩: マススペクトル(EIMS); 427(M-HCl)⁺; mp 113-115°C

【0042】実施例17 3-[2-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.89 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, brd, J=13.3 Hz), 2.32 (3H, s, CH₃), 2.37 (2H, dd, J=13.3, 11.8 Hz), 2.50 (2H, ddd, J=12.3, 11.3, 3.3 Hz), 2.59 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.26 (2H, d, J=11.6 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.74 (1H, tt, J=11.8, 4.4 Hz, ピペリジンCH), 7.36 (1H, ddd, J=8.0, 7.4, 1.0 Hz, Ar), 7.46 (1H, dd, J=8.0, 7.4, 1.0 Hz, Ar), 7.63 (1H, ddd, J=7.4, 1.0, 0.8 Hz, Ar), 8.07 (1H, ddd, J=7.4, 1.0, 0.8 Hz, Ar); マススペクトル(EIMS); 393(M+1)⁺; mp 137-138°C.

塩酸塩: mp 259°C dec.

【0043】実施例18 5-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-5H-フェナントリジン-6-オン

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジミドの代わりに、5-(4-プロモブチル)-5H-フェナントリジン-6-オンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.77 (2H, m, CH₂), 1.90 (2H, m, CH₂), 2.15-2.3 (4H, m), 2.54 (4H, m, CH₂), 3.18 (2H, m, CH₂), 4.47 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.73 (1H, m, ピペリジンCH), 7.35 (2H, m, Ar), 7.46 (1H, m, Ar), 7.60 (4H, m, Ar), 7.77 (1H, m, Ar), 8.07 (1H, m, Ar), 8.30 (2H, m, Ar), 8.55 (1H, m, Ar); マススペクトル(EIMS); 451(M)⁺.

塩酸塩: マススペクトル(SIMS); 452(M+1-HCl)⁺; mp 244-245°C

【0044】実施例19 Cis-2-[3-[4-(1H-5-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ベルヒドロイソインドール

-1, 3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(1H-5-フルオロベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジンをういた以外は、実施例9と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.46 (4H, m, CH₂), 1.77 (2H, m, CH₂), 1.80 (2H, m, CH₂), 1.88 (2H, m, CH₂), 2.18 (4H, m, CH₂), 2.43 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 2.87 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.12 (2H, m, ピペリジンCH₂), 3.59 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 4.69 (1H, m, ピペリジンCH), 7.36 (1H, ddd, J=9.0, 8.7, 2.3 Hz, Ar), 7.57 (1H, dd, J=9.0, 4.4 Hz, Ar), 7.68 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz, Ar); マススペクトル(EIMS): 413 (M-1)⁺; mp 123-124°C.

塩酸塩: マススペクトル(EIMS): 427(M-HCl)⁺; mp 252°C dec.

【0045】実施例20 N-[4-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサナムド

cis-N-(4-プロモブチル)シクロヘキシルカルボジイミドの代わりに、N-(4-プロモブチル)-N-メチルシクロヘキサナムドを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.27 (3H, m, CH₃), 1.5-1.85 (11H, m, CH₂), 2.21 (4H, m, CH₂), 2.47 (5H, m), 2.93, 3.03 (3H, s×2, CH₃), 3.13 (2H, m, CH₂), 3.34 (1H, t, J=7.2 Hz, CH₂), 3.40 (1H, t, J=7.2 Hz, CH₂), 7.37 (1H, m, Ar), 7.47 (1H, m, Ar), 7.62 (1H, m, Ar), 8.07 (1H, m, Ar); マススペクトル(EIMS): 398 (M+1)⁺; mp 73-75°C.

塩酸塩: マススペクトル(EIMS): 397(N-HCl)⁺; mp 240-244°C dec.

【0046】実施例21 Cis-2-[3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール)ピペリジンの代わりに、4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンをういた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.45 (4H, m, CH₂), 1.52 (2H, m, CH₂), 1.63 (2H, m, CH₂), 1.75 (2H, m, CH₂), 1.87 (2H, m, CH₂), 2.16 (6H, m, CH₂), 2.44 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 2.66 (2H, m, CH₂), 3.10 (2H, m, CH₂), 3.53 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 4.20 (1H, m, ピペリジンCH), 7.29 (2H, m, Ar), 7.44 (1H, m, Ar), 7.61 (1H, m, Ar), 8.00 (1H, s, Ar); マススペクトル(EIMS): 408 (M)⁺; mp 92-94°C.

塩酸塩: マススペクトル(EIMS): 408(N-HCl)⁺; mp 83-86°C.

【0047】実施例22 Cis-2-[3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジンをういた以外は、実施例9と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.45 (4H, m, CH₂), 1.75 (2H, m, CH₂), 1.78 (2H, m, CH₂), 1.87 (2H, m, CH₂), 2.16 (6H, m), 2.44 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 2.86 (2H, m, CH₂), 3.11 (2H, m, CH₂), 3.58 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 4.20 (1H, m, ピペリジンCH), 7.29 (2H, m, Ar), 7.44 (1H, m, Ar), 7.81 (1H, m, Ar), 8.00 (1H, s, Ar); マススペクトル(EIMS): 394 (M)⁺.

塩酸塩: マススペクトル(EIMS): 394(M-HCl)⁺; mp 66-68°C.

【0048】実施例23 Cis-2-[3-[4-(1H-インダゾール-1-イル)-1-ピペリジニル]プロピル]ペルヒドロイソインドール-1, 3-ジオン

4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンの代わりに、4-(1H-インダゾール-1-イル)-1-ピペリジンをういた以外は、実施例9と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.46 (4H, m, CH₂), 1.76 (2H, m, CH₂), 1.80 (2H, m, CH₂), 1.87 (2H, m, CH₂), 2.02 (2H, m, CH₂), 2.15 (2H, t, J=11.8 Hz, CH₂), 2.35 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 2.86 (2H, m, CH₂), 3.10 (2H, m, CH₂), 3.58 (2H, t, J=7.2 Hz, NCH₂), 4.41 (1H, m, ピペリジンCH), 7.13 (1H, ddd, J=8.5, 1.0, 1.0 Hz, Ar), 7.35 (1H, ddd, J=8.5, 8.0, 1.0 Hz, Ar), 7.47 (1H, ddd, J=8.5, 1.0, 1.0 Hz, Ar), 7.74 (1H, ddd, J=8.0, 1.0, 1.0 Hz, Ar), 7.99 (1H, s, Ar); マススペクトル(EIMS): 394 (M)⁺.

塩酸塩: マススペクトル(EIMS): 394(M-HCl)⁺; mp 235-238°C.

【0049】薬理試験

(1) 抗精神病作用

メタンフェタミンによって誘発されるマウスの自発運動量亢進に対する抑制作用を指標とした。体重25~35gのddY系雄性マウスを用い、1群3~6匹とした。マウスにメタンフェタミン 2mg/kgを皮下投与し、15分後に本発明化合物を腹腔内投与した。さらに15分後にマウスを運動量測定装置(室町機械 ANIMEX AUTOM-110)上に設置した透明アクリル箱(縦横高さともに30cm)に入れ、30分間運動量を測定した。比較対照薬としてハロペリドールおよびクロロプロマジンの作用も同様に評価した。結果は表1に示されるとおりである。

50 表1 抗メタンフェタミン作用

化合物名 ED₅₀値(mg/kg, ip)

実施例 9 0.58

ハロペリドール 0.16

クロルプロマジン 1.05

【0050】(2) 離体外路系作用

離体外路系作用の代表的薬理評価法であるカタレプシー惹起作用を指標とした。体重 25~35gのddY 系雄性マウスを用い、1群3~6匹とした。本発明化合物を腹腔内投与し、20、30ならびに40分後にカタレプシーの有無を判定した。カタレプシーの有無の判定は 3cmの高さに水平に渡した直径1mmの鉄棒に前肢を強制的に掛けられたマウスが、その不自然な状態を30秒以上示した場合にカタレプシー陽性とした。比較対照薬としてハロペリドールおよびクロルプロマジンの作用も同様に評価した。結果は表2に示されるとおりである。

表2 カタレプシー惹起作用

化合物名 ED₅₀値(mg/kg, ip)

実施例 9 44.6

ハロペリドール 1.3

クロルプロマジン 6.2

【0051】(3) 各種受容体との結合親和性

(1) ドーパミンD₂受容体

ラット脳線条体P2画分を用いてD₂受容体に対する本発明化合物の親和性を検討した。ラット脳線条体を10倍量の0.32Mシュクロース中でホモジナイズし、900×g、10分間の遠心分離により得られた上清をさらに11,500×gで20分間遠心分離した。得られた沈渣にインキュベート緩衝液(50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, pH 7.4)を加えてさらに39,900×gで20分遠心分離して得られた沈渣をP2画分とした。これを [³H] スピベロン 0.1nMおよび各濃度の本発明化合物を含む緩衝液中で37℃で30分間インキュベートし、反応後ワットマンGF/Bガラスフィルターで集めて、結合 [³H] スピベロン量を液体シンチレーションカウンターにより測定した。 [³H] スピベロンのD₂受容体に対する特異的結合量を次式より求めた。

特異的結合量=総結合量-非特異的結合量*

(*10⁻¹¹M スルピリド共存下での結合量) 結果は表3に示されるとおりである。

表3 ドーパミンD₂受容体との結合親和性

化合物名 K_i値(nM)

ハロペリドール 1.8

実施例 1 68.0

【0052】(2) セロトニン-5HT₂受容体

ラット大脳皮質の5HT₂受容体に対する本発明化合物の親和性を検討した。(1)と同様の方法によりP2画分を調製した。これを [³H] ケタンセリン 1nMおよび各濃度の本発明化合物を含む50mM Tris/HCl 緩衝液(pH 7.4)中で37℃、15分間インキュベートし、反応後結合 [³H] ケタンセリン量を測定した。非特異的結合量は10uM ケタンセリン共存下で測定し、上記と同様の方法により特異的結合量を求めた。

表4 セロトニン-5HT₂受容体との結合親和性

化合物名 K_i値(nM)

ケタンセリン 0.71

実施例 1 3.3

20 【0053】(4) 評価結果

これらの結果から明かなように比較対照薬として評価したハロペリドールおよびクロルプロマジンは抗メタンフェタミン作用、即ち抗精神病作用を有してはいるが、同時にカタレプシー惹起作用、即ち離体外路系作用も強いことが理解される。一方、本発明化合物のうち例えば実施例9は比較対照薬と同様に抗精神病作用を有するとともに、離体外路系作用が非常に弱いことが明らかである。従って、本発明化合物は抗精神病薬として安全域の広い薬物といえる。加えて本発明化合物の中には抗精神病作用の重要な作用機序と考えられるD₂受容体との結合親和性が高い化合物、および、うつ病・不安など精神分裂病を含めた中枢神経系の精神・神経疾患に関連するとされている5HT₂受容体との親和性が高い化合物(例えば実施例1)などが見いだされている。このことから本発明化合物は中枢神経系あるいは循環器系疾患への適応も考えられる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5

A61K 31/535

31/54

C07D 401/14

413/14

417/14

471/01

識別記号

235

211

211

249

117 A

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

(13)

特開平7-188215

(72)発明者 村瀬 健史
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 富士 和之
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明
治製菓株式会社薬品総合研究所内

THIS PAGE BLANK (USPTO)